



GH

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/48, 9/72, 9/14	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/25193 (43) 国際公開日 1993年12月23日 (23.12.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00785 (22) 国際出願日 1993年6月11日(11. 06. 93) (30) 優先権データ 特願平4/153538 1992年6月12日(12. 06. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6-7 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 牧野悠治 (MAKINO, Yuji) (JP/JP) 〒191 東京都日野市多摩平3-18-4 帝人多摩アパート243 Tokyo, (JP) 小林英樹 (KOBAYASHI, Hideki) (JP/JP) 〒191 東京都日野市平山3-2-11-201 Tokyo, (JP) 鈴木嘉樹 (SUZUKI, Yoshiki) (JP/JP) 〒191 東京都日野市豊田4-46-36 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 宇井正一, 外 (UI, Shoichi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR INTRA-AIRWAY ADMINISTRATION (54) 発明の名称 気道内投与用製剤 (57) Abstract A pharmaceutical preparation for intra-airway administration, comprising a powdery preparation for intra-airway administration contained in a container made from a material mainly comprising at least one member selected from the group consisting of hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, starch, hydroxypropylated starch and sodium alginate.		

(57) 要約

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷん、ヒドロキシプロピルでんぷん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種を主成分としてなる容器に、気道内投与用粉末製剤を収納せしめてなる気道内投与用製剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド
BB	バルバドス	DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BG	ブルガリア	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SE	スウェーデン
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	SU	ソヴィエト連邦
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TD	チャード
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	TG	トーゴ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム

明 細 書

気道内投与用製剤

技術分野

本発明は新規な気道内投与用製剤に関する。更に詳しくは、本発明は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選ばれる少くとも1種の成分からなる容器に、気道内投与用粉末製剤を収納せしめてなる気道内投与用製剤に関する。更に詳しくは、本発明はセルロース誘導体・類似体すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選ばれる少くとも1種の成分からなる容器に収納された気道内投与用粉末製剤中の薬物が、該容器に付着しにくく、該容器から気道内への送達量が改善された、該容器に気道内投与用粉末製剤を収納せしめてなる気道内投与用製剤に関する。

背景技術

鼻腔、口腔から咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支、肺胞に至る気道は呼吸時の呼気・吸気の通路である。

気道内には鼻アレルギー、喘息、気管支炎、肺気腫等多くの疾患が発生するが、それらの疾患の薬物治療における薬物の投与法は、経口剤、注射剤等のような全身投与と、噴霧剤、吸入剤等のような気道内への局所投与に二分される。

経口投与は簡便であり、また注射剤は吸収が確実であることから

これらの全身投与は広範に利用されているが、薬物の作用部位集中性、それにもとづく副作用の軽減、あるいは作用の速効性の面から気道内局所投与の価値は大きい。

また、上記の如き気道内に発生する疾患への局所投与に加えて、近年、肺胞と血管との間のバリエーが小さいことを利用して肺胞から血液へ薬物を移行させる試みがあり、経口投与では腸管内あるいは肝臓等で代謝され不活性化されてしまうペプチドあるいは蛋白質類等の全身投与法としても気道内投与は注目されている。

また、更に気道内にあるリンパ系組織の抗原認識機能を利用してワクチンを気道内局所投与し、疾病の予防、治療をしようとする試みもある。従って気道内投与法の重要性は極めて大きいといえよう。

さて、この気道内投与法に用いられる気道内投与用製剤は、その粒子の性質から（１）液滴が気道内に沈着する製剤と、（２）固体微粒子が気道内に沈着する製剤に分類される。

（１）は通常、薬物を含有する水溶液であり、ネブライザーにより霧化されて微小の液滴として気道内に吸入される。（２）は、更に①薬物の固体微粒子がフロン（フッ化炭化水素）中に分散されて圧力容器内に収納されており、使用時容器外に開放されると、フロンとともに気道内を飛行するが、フロンが速やかに蒸発した後は、最終的に薬物の固体微粒子として気道内に沈着するエアゾール剤と、②薬物が固体微粒子として容器に収納されており、使用時に該容器から直接、あるいは投与器により該薬物固体微粒子が噴射あるいは吸気により気道内に吸入され、薬物固体微粒子として気道内に沈着する粉末製剤とに大きく分類される。

これらの製剤は何れの型も既に実用化されているが、（１）の液剤はネブライザーを必要とするために携帯には適せず、また（２）の①のフロンエアゾール剤は簡便で広く使用されているがフロンの

大気汚染問題から近年急速に使用制限の動きが出ており、これら２種と比較して比較的開発が遅れていた（２）の②の気道内投与用粉末製剤が最近特に注目されている。

気道内投与粉末製剤を投与する際には上記の通り粉末製剤の容器と投与器が必要であるが、以下、本発明において容器とは粉末製剤が直接収納されている容器を意味し、粉末製剤は混合・調製された後、容器内に収納され使用時まで保存される。従って、通常密閉されている。また、本発明において投与器とは通常前記の粉末製剤を収納した容器から粉末製剤を気道内に投与可能な状態にする装置であり、例えば密封された粉末製剤を適当な位置に保持し、穴をあけて内容物の粉末製剤を容器から気道内に移動可能にするものである。これらの容器と投与器とは通常別個のものであるが、一体となったものも製造可能である。例えば、容器の一部を使用時に除去することにより穴を生成せしめ、内容物の粉末製剤を容器から気道内に移動可能にすることも可能である。

投与器により、あるいは容器と投与器の一体型で何らかの操作を施されて容器から気道内に移動可能となった粉末製剤は使用者（患者）の吸気、あるいはポンプあるいは何らかの装置により加圧された気体を利用して気道内に送達される。

気道内投与用粉末製剤の容器および投与器は、容器内の粉末製剤の分量に応じて①１回に気道内に送達される粉末製剤の量があらかじめ分割されて各々の容器に収納されている型（ユニットドース型）と、②収納されている容器から使用する度毎に、１回分の粉末製剤が何らかの手段により分割されて気道内に送達されるような多数回分量の粉末製剤がまとまって容器内に収納されている型（マルチドース型）の二つに分類される。

このような二つの型の収納方式に対応して多くの投与器が考案さ

れており、例えばユニットドース型としては特公昭63-6024号公報に開示された粉状薬剤施薬装置や、P.R.Byron編「Respiratory Drug Delivery」CRC Press刊、1990年、P.169に記載されているSpinhaler(商標登録)、Rotahaler(商標登録)、Diskhaler(商標登録)などが、また、マルチドース型としては同じp.169に記載されているTurbohaler(商標登録)などがあげられる。

粉末製剤を収納する容器の形状は上記の収納方式や投与器の構造によって多様であるが、従来ユニットドース型としては、例えば経口剤に広く使用されている医薬用硬質カプセル、Diskhaler(商標登録)に装填できるようなディスク状成型物、W089/01348号明細書に提案されているようなディスポーザブル容器が知られている。また、マルチドース型としては、投与器の構造にあわせて装填して、何らかの手段で所定量の内容物が投与器から気道への移動が可能な状態になるような形状のものが知られている。本発明においては、これらのいずれであってもよい。また、投与器の一部を構成していてもよい。例えば円筒状であり、同時にフタをとって投与器にねじで固定できるような構造であればよい。

一方、従来粉末製剤を収納する容器の材質は、たとえその剤形が吸入、噴霧剤であり、気道内に、すなわち人体に投与されるのは収納されている粉末製剤であって容器そのものは人体には投与されないものであっても、粉末製剤と直接接触するものである。そこで安全性等のことを考慮し、具体的にそのような材質として知られているものにはユニットドース型としては経口剤にも広く使用されている医薬用硬質カプセルを形成するゼラチン；ディスク状に成型されるアルミニウム（例えばP.R.Byron編の前掲書、P.169参照）；あるいはディスポーザブル容器として提案されているポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン等のポリオレフィン系を主とするプ

ラスチックスがあげられる。また、マルチドース型としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン等ポリオレフィン系を主とするプラスチック；アルミニウム；ガラス等があげられる。

このような、各種の材料でできた容器に収納される粉末製剤としては、気道内に投与され沈着し、局所であるいは局所から血流に移行し全身で薬効を発揮する薬物それ自体単独の粒子からなる粉末、あるいは薬物を含んでなる粒子からなる粉末、あるいは薬物単独粒子あるいは薬物を含んでなる粒子と、適当な添加剤、例えば乳糖、マンニトール、微結晶セルロース等の粒子との混合粉末が知られている。

かかる気道内投与用粉末製剤は、気道内標的部位へ効率よく到達すること、および到達部位での沈着面積を広くすること等の必要性から粉末の粒度を小さくする必要がありその上限は約 $500\mu\text{m}$ である。従来粒子の粒径と気道内の到達部位との関係は多くの研究者により検討されてきており、その報告値は必ずしも一致しないが、例えば $10\mu\text{m}$ より大きく、約 $500\mu\text{m}$ 以下の粒子は主に口腔、鼻腔内に沈着し、 $2\mu\text{m}$ より大きく $10\mu\text{m}$ 以下の粒子は主に気管・気管支、細気管支に沈着し、 $0.5\sim 2\mu\text{m}$ の粒子は主に肺胞に沈着するといわれている（「最新生物薬剤学」栗津、小泉編、南江堂、1991年、P. 67参照）。なお、ここにあげた粒径は、当然粉末製剤中の薬物単独粒子と薬物を含んでなる粒子に適用されるものであり、添加剤粒子には適用されなくともよい。

本発明者らは上記のような従来の気道内投与用粉末製剤技術にのっとり、鼻腔あるいは気管支、肺胞等への粉末状薬物の投与について研究を継続してきたが、上記の粉末製剤が微粒子粉体であることにもとづく大きな技術的課題に遭遇した。

すなわち、粉末製剤を上記の各種容器に収納して保存している間

に、あるいは投与器に装填している間に振動などで粉末製剤と容器が接触し、その結果、薬物の微粒子あるいは薬物を含んでなる微粒子が容器表面に吸着、付着してしまうことを発見した。従って、気道内に投与する際に、吸気あるいは何らかの方法で加圧された気体により容器内に収納された粉末製剤を気道内に導入しようとしても、容器表面に吸着、付着した微粒子はそのまま容器内に残存し、気道内に導入、送達されないことを見出した。

このような問題は、たとえ容器に収納されている製剤が容器内面に吸着、付着しても容器ごと投与されるような経口剤の場合には全く問題とはならないが、容器は投与されず、収納物のみが体内に投与される気道内投与用粉末製剤の場合には、その体内への送達量が減少することから治療効果を左右する程の大きな課題である。

本課題を解決する方法としては、薬物あるいは薬物を含んでなる微粒子を調整する方法例えば該微粒子の密度を大きくする方法、粉末製剤中の該微粒子を比較的大きな粒子にあらかじめ付着、吸着させておく方法、等通常考えられる方法が検討され、効果がある場合があり、例えば鼻腔内噴霧用コルチコステロイド剤では解決されていることが明らかにされている。しかし、上記のような方法を使用しても薬物によっては、例えばゼラチンやプラスチックへの吸着、付着性の大きいペプチド類、蛋白質類では容器への付着、吸着を避けられず、また、特に物理化学的安定性向上のために粉末製剤を乾燥状態においた場合には上記の方法では容器への付着、吸着を避けることは極めて困難である。

従って、手間のかかる微粒子の調製を必要とせず、種々の薬物に適用可能な、薬物が容器内面に吸着、付着しない気道内投与用製剤が求められている。また、特に乾燥状態においても容器内面に吸着、付着しない気道内投与用製剤が求められている。

なお、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を医薬品容器として使用する概念は公知である。例えば特開昭61-100519号公報には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする医薬用硬質カプセルが開示されている。

一方、医薬品硬質カプセルを含めた各種のユニットドース型容器および各種のマルチドース型容器が気道内投与用粉末製剤の容器として使用されていることも公知である。

しかるに、気道内投与用粉末製剤において主薬あるいは主薬を含んでなる微粒子の有意な容器内面への付着、吸着が発生しうる事実は今まで全く報告されていない。まして、この付着、吸着現象がヒドロキシプロピルメチルセルロース等を成分とする容器を使用することにより避けられるという本発明者らの知見は、新規であり、従来の文献等から全く予想され得ないものであることは理解されよう。

発明の開示

本発明の目的は薬物あるいは薬物を含んでなる微粒子の容器内面への付着、吸着を防止し、その結果容器から気道内への薬物の送達量が改善された気道内投与用製剤を提供することにある。

また、更に詳しくは、本発明の目的は乾燥状態で保存されても容器から気道内への送達量が減少しない気道内投与用製剤の提供にある。

本発明に従えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選ばれる少くとも1種の成分からなる容器に、気道内投与用粉末製剤を収納せしめてなる気道内投与用製剤が提供される。

本発明者らは前記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、驚

くべきことに、セルロース誘導体、類似体を主成分とする容器、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の成分からなる容器に気道内投与用粉末製剤を収納せしめることにより前記課題を克服できることを見出し本発明に到達したものである。

なお、容器内に収納された製剤中の薬物粒子あるいは薬物を含んでなる粒子の容器内面への付着・吸着には(1)容器の物性、(2)薬物の物性、(3)薬物粒子、薬物を含んでなる粒子と共存する添加物粒子の物性、(4)湿度等の環境因子等多くの要因が関与しており、複雑である。我々のこれまでの研究の結果から、薬物粒子、あるいは薬物を含んでなる粒子単独の場合及び気道内投与用粉末製剤に通常使用される添加物が共存する場合によらず、薬物粒子あるいは薬物を含んでなる粒子は気道内投与用製剤として必要な粒径、すなわち約 500 μ m 以下にまで微粒子化された場合には、薬物の物性、種類によらず、通常使用されている容器、例えばゼラチンカプセル、アルミニウムディスク、ポリエチレン容器等への付着・吸着が避けられないが、本発明のセルロース誘導体・類似体を主成分とする容器へは付着・吸着しないことが明らかとなっている。又、本発明のセルロース誘導体・類似体、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウム、からなる容器が何故上記の微粒子を付着・吸着しない理由についても研究を続けているが、前記の如く要因が複雑であり解析が難しい。しかし、これらのセルロース誘導体・類似体は薬物粒子あるいは添加物粒子と接触した場合に帯電しないが、通常容器として使

用されているゼラチン、ポリエチレン等は帯電することが我々の実験で確かめられており、静電気帯電性が主要因の一つであると推定されている。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロース等を成分とする容器の形状は、1回に気道内に送達される粉末製剤の量があらかじめ分割されて収納されている型（ユニットドース型）であっても、あるいは収納されている容器から使用する度毎に何らかの手段により1回分の粉末製剤が分割されて気道内に送達されるような多数回分の粉末製剤がまとまって収納されている型（マルチドース型）であってもよい。

ユニットドース型としては医薬用硬質カプセルの形状をしていてもよいし、ディスク状に成型されディスク面に何ヶ所かにユニットドース分が分割されて収納されている形状でもよいし、その他にも投与器に合わせて適宜成型されていてもよく、また投与器と一体となったディスポーザブル容器でもよい。また、マルチドース型としてはマルチドース型の投与器に合わせて適宜成型されたものであればよく、使用時にマルチドース型投与器に装填されて使用されるに必要な機能を有する形状であればよい。

本発明に用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロース等の成分からなる容器中のヒドロキシプロピルメチルセルロース等の比率は、後述の容器の製造法により制限をうけるものではあるが、少くともその容器の70重量%以上であることが望ましく、更に80重量%以上であることがより望ましい。2種以上の成分からなる場合は、その合計量がかかる量であることが望ましい。

本発明に用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロース等の成

分からなる容器中にともに配合される化合物としては、可塑剤、増粘剤、その助剤及び色素などがあげられ、具体的には、例えばポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ショ糖、カラギーナン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、酸化チタン、レーキ色素等があげられる。

本発明に用いられる容器は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選べる少くとも1種をその成分として製造される。これらの成分の中でもヒドロキシプロピルメチルセルロースが好適である。使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、そのセルロースエーテルの置換率からいえばメトキシル基の重量割合が15～30%であり、かつヒドロキシプロピル基の重量割合が3～15%であるものが望ましく、また、その粘度からいえば2%水溶液の20℃における粘度が2～20cpsのものが望ましい。

また、使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロースの中でもセルロースエーテルの置換率からいえば、メトキシル基の重量割合が19～30%であり、かつヒドロキシプロピル基の重量割合が4～12%であるものがより望ましい。また、使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、その粘度からいえば、2%水溶液、20℃の粘度が3～15cpsのものがより望ましい。

本発明に用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする容器は医薬用硬質カプセルによく使用されるゼラチン硬質カプセルと同様の方法で製造される。その製造方法の詳細については例えば、特開昭61-100519号公報、特開昭62-266060号公報、特開昭63-127757号公報、特開平3-9755号公報の明細書中に記載されているので参照されたい。これらの方法によって、医薬用硬質カ

ブセルの形状の他、気道内投与用粉末製剤に使用できるあらゆるユニットドース型およびマルチドース型の容器を成型できることは容易に理解されよう。

本発明に用いられる気道内投与用粉末製剤は、薬理作用を発現する薬物単独あるいは薬理作用を発現する薬物と添加物を含んでなる。

薬理作用を発現する薬物としては気道内の局所で薬理作用を発現する薬物として、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンジプロピオネートなどのステロイド系消炎薬；アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、インドメタシン、コルヒチン、プロベネシッドなどの非ステロイド系消炎薬；キモトリプシン、プロメラインセラペプターゼなどの酵素系消炎薬；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、クレマスチンなどの抗ヒスタミン薬；クロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノールなどの抗アレルギー薬（鎮咳去痰喘息薬）；塩酸テトラサイクリン、ロイコマイシン、フラジオマイシン、ペニシリンおよびその誘導体、エリスロマイシンなどの抗生物質、スルファチアゾール、ニトロフラゾンなどの化学療法薬；ベンゾカインなどの局所麻酔薬；塩酸フェニレフリン、塩酸テトラヒドロゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸トラマゾリンなどの血管収縮薬；ジキタリス、ジゴキシンなどの強心薬；ニトログリセリン、塩酸ババベリンなどの血管拡張薬；塩酸クロルヘキシジン、ヘキシルレゾルシン、塩化デカリニウム、エタクリジンなどの殺菌薬；塩化リゾチウム、デキストラナー

ぜなどの酵素；5-フルホンラシルなどの抗悪性腫瘍薬；エラスタ
ーゼ阻害薬；硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸オル
シブレナリン、臭化水素酸フェノテロールなどの交感神経刺激薬；
臭化イプラトロピウム、蓆酸フルトロピウムなどの副交感神経遮断
薬（抗コリン薬）；アセチルシステインナトリウム、ブロムヘキシ
ンなどの喀痰溶解薬；塩酸アンブロキソールなどの粘膜潤滑薬など
があげられる。

また、薬理作用を発現する薬物として気道から血液等の体液に吸
収され全身的な薬理作用を発現する薬物として種々の生理活性を有
するペプチド類、蛋白類、すなわちポリペプチド類があげられる。

ポリペプチド類は、分子量が 300～300,000 の範囲にあるポリペ
プチド類が気道粘膜より吸収されやすいという点が好ましい。分子
量は特に 1,000～15万の範囲が好ましい。生理活性を有するポリペ
プチド類の好ましい具体例としては次のものが挙げられる。例えば
インシュリン、アンジオテンシン、バソプレシン、デスモプレシン、
フェリプレシン、プロチレリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、
コルチコトロピン、プロラクチン、ソマトロピン、サイロトロピン、
黄体形成ホルモン、カルシトニン、カリクレイン、パラサイリン、
グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、血清性性腺
刺激ホルモン、成長ホルモン、エリスロポエチン、アンジオテンシ
ン、ウロガストロン、レニン、リボモジュリン、カルモジュリン、
hANP（ヒューマン・アトリアル・ナチュレティック・ポリペプチド）
などのペプチドホルモン、その化学修飾化合物もしくはそのコンポ
ーネント；インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリ
ン、ヒスタグロブリン、マクロコルチン、血液凝固第Ⅷ因子などの
生理活性タンパク；リゾチーム、ウロキナーゼなどの酵素タンパク
などがあげられる。

また、薬理作用を発現する薬物として、気道内にあるリンパ系組織の抗原認識機能を利用したワクチン類として百日ゼキワクチン、ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン、インフルエンザワクチンあるいはリンパ球増多因子、繊維状赤血球凝集因子などのワクチン類等が挙げられる。

本発明に用いられる上記の薬理作用を発現する薬物の中でも本発明の目的から、容器内面への付着・吸着による機械的損失が投与量の実質的損失になりうる薬物、すなわち投与量が少量の高活性の薬物が好適である。容器内面への付着・吸着量は容器内面の製剤との接触面積によって変化するが、例えばゼラチンカプセル2号に5～10 μ mのベクロメタゾンジプロピオネート粉末を収納した場合、付着・吸着量は約10 μ gである。容器の形状、ユニットドースかマルチドースかによる容器の大きさ等により付着・吸着による損失量が異なることはいうまでもない。しかし、通常類推される範囲で1回分の投与量に対し、上記ベクロメタゾンジプロピオネートの例から最大約100 μ gが損失すると仮定すれば、この値が実質的に投与量の減少と考えられる投与量は1回最大約2mgである。従って、限定はできないが、1回約2mg以下の範囲の投与量の薬物が好適である。具体的にはステロイド系消炎薬、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬、ペプチド類、蛋白類、ワクチン類があげられる。

又、容器への付着・吸着は乾燥された状態で特に顕著であり、安定化のために乾燥される薬物の場合には特に好適である。このような薬物として、ペプチド類、蛋白類、ワクチン類があげられる。

本発明に用いられる気道内投与用粉末製剤に薬理作用を発現する薬物とともに用いられる添加物としては従来から気道内投与用粉末製剤に使用されている添加物、あるいは使用されうる添加物であれば何れの添加物でも用いられる。そのような添加物としては、賦形

剤が用いられるが、その具体的例としては、セルロースエーテル類、水吸収性かつ水難溶性基剤類、糖類、アミノ酸類等から選ばれる1種又は2種以上があげられる。

セルロースエーテル類とは、セルロースの複数個のヒドロキシル基が、少なくとも部分的にエーテル化されたセルロース誘導体であり、例えばセルロースの低級アルキルエーテル、低級ヒドロキシアルキルエーテル、低級カルボキシアルキルエーテル等が包含される。エーテル基は1種である必要はなく、例えば、低級アルキル基と低級ヒドロキシアルキル基とを共に有する如き2種以上のエーテル基を分子内に有しているセルロースエーテルであっても良い。このうち、セルロースの低級アルキルエーテル又は低級ヒドロキシアルキルエーテルが好ましく用いられる。ここで“低級アルキル”とは炭素原子数5個以下、好ましくは3個以下のアルキル基を意味する。

上記セルロースエーテル類としては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースあるいはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどがあげられる。これらのうち、特にメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく用いられる。

セルロースエーテル類として、例えば20℃における2重量%水溶液の粘度が3~100000センチポイズ、更に好ましくは3~10000センチポイズ、特に好ましくは6~6000センチポイズのものが好ましく用いられる。

セルロースエーテル類としては、例えばエーテル置換度が0.1~6.0のもの、特に0.4~4.6のものが好ましく用いられる。ここで

エーテル置換度とは、セルロースを構成する1グルコース単位当り、その1単位が有する3個の水酸基についてのエーテル基の数の平均をいう。

水吸収性かつ水難溶性基剤としては、例えば、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの水吸収性でかつ水難溶性のセルロース類；ヒドロキシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの水吸収性でかつ水難溶性の澱粉類；ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどの水吸収性でかつ水難溶性のタンパク類；アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどの水吸収性でかつ水難溶性のガム類；ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸およびその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタアクリレートなどの架橋ビニル重合体類などが挙げられる。これらのなかでも水吸収性でかつ水難溶性のセルロース類が好ましく、特に結晶セルロースが好ましい。

糖類としてはグルコース、マンニトール、乳糖、果糖、デキストラン等があげられる。

アミノ酸類としてはグリシン、アラニン等があげられる。また、これらの賦形剤の他に、必要に応じて分散補助剤、滑沢剤、安定化剤等が添加される。

なお、上記の添加剤と薬理作用を発現する薬物とは各々別個の粒子として存在してもよいし、同一の粒子を構成してもよい。前者の場合は添加剤と薬物とは機械的に混合される等して製剤を形成し、後者の場合は適当な溶媒等に各々を分散・溶解後噴霧乾燥する等して製剤を形成する。

さて、上記の容器および粉末製剤（薬物単独あるいは薬物と添加物を含んでなる）から本発明の気道内投与用製剤が製造されるが、

気道内における目的とする薬物送達部位により、その粒径は異なる。すなわち前述の如く、気道内の到達部位は製剤の粒径に依存しており、およそ $10\mu\text{m}$ より大きくおよそ $500\mu\text{m}$ 以下の粒子は主に口腔、鼻腔内に、 $2\mu\text{m}$ より大きく $10\mu\text{m}$ 以下の粒子は主に気管、気管支、細気管支に、また $0.5\sim 2\mu\text{m}$ の粒子は主に肺胞に沈着するといわれている。従って、該粉末製剤の粒径を調整することにより目的とする部位へ効率よく薬物を送達することが可能である。

先ず、口腔・鼻腔に薬物を送達するためには本発明の容器に収納する粉末製剤の粒子を $10\mu\text{m}$ より大きく $500\mu\text{m}$ 以下に調整すればよい。このような粉末製剤の中で局所用薬としては、例えば鼻アレルギー治療剤があり、例えば $10\mu\text{m}$ より大きく、 $500\mu\text{m}$ 以下の粒径に粉碎されたステロイド系消炎薬であるベクロメタゾンジプロピオネートと $10\mu\text{m}$ より大きく、 $500\mu\text{m}$ 以下の粒度をもつ添加物であるヒドロキシプロピルセルロースとを混合機で混合して得られる。

この場合、薬効の持続化のためには主薬とともに配合される添加物としては例示したようなヒドロキシプロピルセルロース等のセルロースエーテル類がよい。その他の局所用薬としては、その他のステロイド系消炎薬、非ステロイド系消炎薬、酵素系消炎薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、血管収縮薬などがあげられる。また同様の粉末製剤の中で全身用薬としては、例えば鼻粘膜を通して血流に移行し全身作用を発揮するような経鼻製剤があり、例えば $10\mu\text{m}$ より大きく、 $500\mu\text{m}$ 以下の粒度のカルシトニン、例えばサケカルシトニンと $10\mu\text{m}$ より大きく、 $500\mu\text{m}$ 以下の粒度の微結晶性セルロースとを混合機で混合して得られる。この場合効果の速やかな発現と良好な吸収率のためには主薬とともに配合される添加物としては例示したような水吸収性かつ水難溶性基剤類がよい。その他の全身用薬としては、カルシトニン以外のペプチド類、蛋白類等のポリ

ペプチド類、ワクチン類などがあげられる。

次に、気管、気管支、細気管支、肺胞に薬物を送達するためには本発明の容器に収納する粉末製剤の粒子の内、薬物粒子あるいは薬物を含んでなる粒子を $10\mu\text{m} \sim 0.5\mu\text{m}$ の範囲に調整すればよい。ここで必ずしも全粒子をその範囲に入れる必要はないが、上記範囲にある全量が多い方が前記気管、気管支、細気管支、肺胞に送達される量が多い。

薬物粒子あるいは薬物を含んでなる粒子とともに賦形剤等の添加物の粒子がある場合は、添加物粒子は $10\mu\text{m} \sim 0.5\mu\text{m}$ に調製する必要はなく、 $10\mu\text{m}$ 以上に調製して口腔、鼻腔に捕促させてもよい。このような粒径に調製された薬物粒子、薬物を含んでなる粒子、及び添加物粒子は通常の方法で混合されて粉末製剤を形成する。

このような粉末製剤の中で局所用薬としては例えば抗喘息剤があり、例えばステロイド系消炎薬であるベクロメタゾンジプロピオネートと添加物であるヒドロキシプロピルセルロースとを混合したり、スプレードライにより $10 \sim 0.5\mu\text{m}$ の粒径内のベクロメタゾンジプロピオネートを含むヒドロキシプロピルセルロースの微粒子に製造して得られる。その他の局所用薬としてはその他のステロイド系消炎薬、非ステロイド系消炎薬、酵素系消炎薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、エラスターゼ阻害薬、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬、喀痰溶解薬、粘膜膨潤薬などがあげられる。

また同様の製剤の中で全身用薬としては例えば肺胞粘膜を通して血流に移行し、全身作用を発揮するような経肺製剤があり、例えばインスリンとブドウ糖とを混合したり、スプレードライにより $10 \sim 0.5\mu\text{m}$ の粒径内のインスリンを含むヒドロキシプロピルセルロースの微粒子に製造して得られる。その他の全身用薬としては、その他のペプチド類、蛋白類などのポリペプチド類等があげられる。こ

これらの気管、気管支、細気管支、肺胞に送達される粉末製剤に使用される添加物は、刺激性が少なく水溶性のものが望ましく、例えば糖類、アミノ酸類、水溶性セルロースエーテル類がよい。

なお、本発明の製剤は、鼻腔あるいは口腔から気道内に投与されるが、容器内の本発明の粉末製剤を両腔から気道内へ導入するために必要な動力源は患者自身の吸気でも（吸入）、またゴム球等患者の吸気以外の動力源であっても（噴霧）よい。

かくして本発明に用いられる気道内投与用粉末製剤は、前記の本発明に用いられるヒドロキシプロピルメチルセルロース等の成分からなる容器に収納されて製剤の形をなすわけであるが、その形状は投与器の構造にあわせて選択されるので投与器の構造は重要である。

本発明の気道内投与用粉末製剤を投与する際に用いられる投与器の構造は原則として制限はなく、従来使用されてきたり提案されてきた気道内投与用粉末製剤投与器（施薬器）であれば如何なるものでもよい。ユニットドース型容器としては、例えば医薬用硬質カプセル型容器に対応する粉状薬剤施薬装置（特公昭63-6024号公報）、Spinhaler（商標登録）、Rotahaler（商標登録）、Diskhaler（商標登録）等があげられる。

また、マルチドース型の容器に対応するものとしては、例えばTurbohaler（商標登録）等があげられる。

産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明に従えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の成分からなる容器に気道内投与用粉末製剤を収納せしめてなる気道内投与用製剤が、上記のような投与器により気道内に投与される時、従来の容器に収納された気道内投与用粉末製剤が上記のような投与器により気道内に投与される時よりも容器内面

への粉末製剤の付着、吸着量が少いために、実際に気道内に送達される量が有意に大きいことは治療効果上極めて意義の大きいことである。

実施例

以下、実施例により本発明を更に詳しく説明するが、本発明をこれらに限定するものでないことはいうまでもない。

実施例 1～16、対照例 1～64

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする容器への気道内投与用粉末製剤の付着性・吸着性が少いことを示す目的で下記の実験を実施した。

(1) 各種容器材料への付着・吸着量測定箱の製造

底面が一辺 2 cm の正方形で高さ 1 cm の直方体の 1 底面をあけた箱を厚紙でつくり、箱の内側に向いた 5 面（4 側面と 1 底面）に下記（2）項に記載する薄膜状の材料をアロンアルファ（東亜合成化学製）で貼った。

(2) 付着・吸着量測定箱内面にはられる薄膜状材料の調製

下記の如く、本発明のヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする材料を含む 5 種類の材料を調製した。

材料 A：ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学製、TC-5R：メトキシ基：28～30 重量％、ヒドロキシプロポキシ基：7～12 重量％、2 % 水溶液、20℃の粘度：6 cps）93 部、カラギーナン（和光純薬製）1 重量部、塩化カリウム（和光純薬製）1 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム。（過剰の水で溶解したものを平板上に展開後乾燥して均一フィルム状に調製した。）

材料 B：ゼラチン（和光純薬製）95 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム。（過剰の水で溶解したものを平板上に

展開後乾燥して均一フィルム状に調製した。)

材料C：ポリプロピレンシート（ニッコー製シートをそのまま使用）

材料D：アルミ箔（ニッパクホイルをそのまま使用）

材料E：通常の薄い板ガラス

（3）薬物を含んでなる気道内投与用粉末製剤の調製

表1に記載された薬物、基剤、滑沢剤を同表に記載された方法で混合、調製し、気道内投与用粉末製剤を調製した。

（4）付着、吸着量の測定方法

（3）で調製した気道内投与用粉末製剤各々 100mgをとり、（2）に記載した材料で内張りした（1）に記載した測定箱内に入れ、1時間振盪機で左右に振盪することにより粉末製剤と材料とを接触せしめた。振盪中、上面の開放面はフタをして飛散を防いだ。（これらの実験は25℃/40%RHのもとで実施した。）振盪後フタをとり、内容物を取り出した。箱の底面、側面には肉眼で粉末製剤がみえなくなるまで、箱をスパークテルで軽くたたくなどして粉末製剤を排出した。排出した粉末製剤を集めその中の薬物を高速液体クロマトグラフィーにて測定し、はじめに箱にとった量から箱内面への付着・吸着率を算出した。表2に本発明の容器材料と粉末製剤との組合せによる実施例1～16の結果を、また、表3に従来の容器材料と粉末製剤との組合せによる対照例1～64の結果を示す。

表 1

粉末製剤 No.	薬 物	基 剤	滑沢剤	調製法	備 考
①	サカルシニン ¹⁾ (100I. U.)	微結晶 ¹⁰⁾ セルロース	ステアリン酸 ¹⁵⁾ Mg	a	鼻腔用製剤
②	同 上	架橋 ¹¹⁾ でんぷん	同 上	a	同 上
③	インスリン ²⁾ (5 I. U.)	微結晶 ¹⁰⁾ セルロース	同 上	a	同 上
④	同 上	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	b	吸入剤
⑤	同 上	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	c	同 上
⑥	LHRH ³⁾ (400 μg)	微結晶 ¹⁰⁾ セルロース	同 上	a	鼻腔用製剤
⑦	同 上	乳 糖 ¹³⁾	同 上	b	吸入剤
⑧	同 上	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	c	同 上
⑨	ベクロメタゾンプロピオンート ⁴⁾ (400 μg)	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	a	鼻腔用製剤
⑩	同 上	乳 糖	同 上	b	吸入剤
⑪	同 上	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	c	同 上
⑫	硫酸サルブタモール ⁵⁾ (100 μg)	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	b	同 上
⑬	臭化イpratロピラム ⁶⁾ (40 μg)	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	c	同 上
⑭	トリアムシノロンアセトニド ⁷⁾ (400 μg)	ヒドロキシプロ ¹⁴⁾ ピルメチルセルロース	同 上	a	鼻腔用製剤
⑮	塩酸フロカテロール ⁸⁾ (50 μg)	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルメチル セルロース	同 上	b	吸入剤
⑯	臭化水素酸 ⁹⁾ フェノテロール (200 μg)	ヒドロキシ ¹²⁾ プロピルセルロース	同 上	c	同 上

(表1 脚注)

- | | |
|-------------|--------------------|
| 1) シグマ製 | 8) シグマ製 |
| 2) 同上 | 9) 同上 |
| 3) ペプチド研究所製 | 10) 旭化成製 アビセルPH101 |
| 4) シグマ製 | 11) 日澱化学製 |
| 5) 同上 | 12) 日本曹達製 HPC-H |
| 6) 同上 | 13) メグレ製 |
| 7) 同上 | 14) 信越化学製 TC-5R |

表1において()内には、鼻腔内製剤については粉末製剤30mg中の、又吸入剤については粉末製剤5mg中の薬物の含量を示した。また、ステアリン酸Mgの含量は粉末製剤の0.5重量%である。さらに、調製は以下のように行なった。

a) 46~149 μ mの粒径に粉碎された所定量の薬物を取り、これに90重量%以上の粒子が46~149 μ mの粒径を有する基剤を添加し均一になるまで小型V型混合機で混合し、最後に0.5%量のステアリン酸Mgを混合することにより均一な鼻腔内投与用粉末製剤を得た。

b) 0.5~10 μ mの粒径に調製された所定量の薬物を取り、これに90重量%以上の粒子が46~149 μ mの粒径を有する基剤を添加し均一になるまで小型V型混合機で混合し、最後に0.5%量のステアリン酸Mgを混合することにより均一な気道内投与用吸入粉末製剤(吸入剤)を得た。

c) 所定量の薬物と基剤とを水を主成分とする溶媒(必要であればエタノールを添加)に溶解し噴霧乾燥することにより微小の粒子粉体を調製し、最後に0.5%量のステアリン酸Mgを混合することにより、気道内投与用吸入粉末製剤(吸入剤)を得た。

上記c)の記載の調製法で得られた粉末製剤の粒度分布は0.5~10 μ mが80%以上であった。

なお、これはレーザー式粒度分布測定機（JEOL/SYMPATEC；HEROS
& RODOS）で測定した結果である。

表 2

実施例	容器材料	粉末製剤	付着・吸着率（％）
1	A	①	2
2	"	②	3
3	"	③	3
4	"	④	7
5	"	⑤	8
6	"	⑥	4
7	"	⑦	6
8	"	⑧	7
9	"	⑨	2
10	"	⑩	4
11	"	⑪	7
12	"	⑫	2
13	"	⑬	3
14	"	⑭	3
15	"	⑮	4
16	"	⑯	5

表 3

対照例	容器材料	粉末製剤	付着・吸着率 (%)
1	B	①	15
2	"	②	18
3	"	③	20
4	"	④	23
5	"	⑤	26
6	"	⑥	17
7	"	⑦	19
8	"	⑧	25
9	"	⑨	19
10	"	⑩	18
11	"	⑪	27
12	"	⑫	20
13	"	⑬	16
14	"	⑭	19
15	"	⑮	20
16	"	⑯	24
17	C	①	31
18	"	②	28
19	"	③	34
20	"	④	45
21	"	⑤	49
22	"	⑥	30
23	"	⑦	35
24	"	⑧	37

表 3 (つづき)

対照例	容器材料	粉末製剤	付着・吸着率 (%)
25	C	⑨	29
26	"	⑩	26
27	"	⑪	46
28	"	⑫	36
29	"	⑬	33
30	"	⑭	29
31	"	⑮	32
32	"	⑯	43
33	D	①	18
34	"	②	19
35	"	③	21
36	"	④	23
37	"	⑤	30
38	"	⑥	20
39	"	⑦	20
40	"	⑧	28
41	"	⑨	16
42	"	⑩	18
43	"	⑪	21
44	"	⑫	15
45	"	⑬	17
46	"	⑭	19
47	"	⑮	20
48	"	⑯	22

表 3 (つづき)

対照例	容器材料	粉末製剤	付着・吸着率 (%)
49	E	①	19
50	"	②	18
51	"	③	18
52	"	④	25
53	"	⑤	27
54	"	⑥	16
55	"	⑦	17
56	"	⑧	21
57	"	⑨	15
58	"	⑩	14
59	"	⑪	28
60	"	⑫	13
61	"	⑬	14
62	"	⑭	15
63	"	⑮	16
64	"	⑯	23

表 2、表 3 から気道内投与用粉末製剤のヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする容器への付着性、吸着性がゼラチン、ポリプロピレン、アルミ箔、あるいはガラスでできた容器へのそれよりも少いことがわかる。

実施例 17～21、対照例 65～69

前記表 1 に記載された粉末製剤①、③、⑥、⑨、⑭について、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする医薬用硬質カプセル（組成：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、信越化学、TC

－5R、93重量部：カラギーナン、1重量部：塩化カリウム、1重量部：水、5重量部）に30mgずつ充填し、25℃、55%RHで2週間保存後粉状薬剤施薬装置（特公昭63－6024号公報）にて肉眼で粉末製剤がみえなくなるまで粉末製剤を噴射した後、該硬質カプセルを取り出し、カプセル内面に残存する主薬をHPLCにて測定し、カプセル内面への付着、吸着率を算出した。又、同様の実験をカプセルをシリカゲルデシケーターで2週間保存後にも実施した。（実施例17～21）

同時に、同じ前記表1に記載された粉末製剤①、③、⑥、⑨、⑭について、ゼラチンを主成分とする医薬用カプセル（組成ゼラチン、95重量部：水、5重量部）に30mgずつ充填し、実施例17～21と同様の実験をした。（対照例65～69）

結果を表4に示す。

表4

	付着・吸着率（％）	
	25℃／55％RH	乾燥状態
実施例 17	2	4
18	4	5
19	3	5
20	5	7
21	5	7
対照例 65	9	25
66	13	43
67	10	39
68	19	47
69	25	46

表4よりヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とするカ

ブセルに充填された気道内投与用粉末製剤が、粉状薬剤施薬装置から噴射された場合にカプセル内部に残存する割合は、ゼラチンカプセルに充填され、同時に噴射された場合より少く、しかも付着・吸着量は乾燥に影響されないことがわかる。なお、ゼラチンカプセルには乾燥時割れが認められるものがあった。

実施例22、23、対照例70、71

前記表1に記載された粉末製剤④、⑪について、実施例17～21と同じくヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする医薬用硬質カプセルに5mgずつ充填し、前記実施例17～21と同様に粉末薬物施薬装置にてカプセルに穴をあけた後、同装置に吸引ポンプを接続し吸引ポンプで60リットル/分で吸引してカプセル内容物を吸引した後、同様の方法でカプセル内面に残存する主薬を測定しカプセル内面への付着率を算出した。(実施例22、23)

同じ粉末製剤④、⑪についてゼラチンカプセルに充填したものについても同様の実験を実施し、カプセル内面への付着率を算出した。(対照例70、71)

結果を表5に示す。

表5

	付着、吸着率(%)
実施例 22	5
" 23	4
対照例 70	18
" 71	23

表5より、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とするカプセルに充填された気道内投与用粉末製剤がその内容物をヒトの吸気と同様に吸引された場合にカプセル内部に残存する割合はゼラ

チンカプセルに充填され同様に吸引された場合より少いことがわかる。

実施例 24～28

実施例 1～16と同様に下記の F、G、H、I、J からなる薄膜状材料を調製した。

材料 F：メチルセルロース（信越化学、メトロース SM15）95 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム（過剰の冷水で溶解したものを平板上に展開後乾燥して均一な薄膜とした。）

材料 G：ヒドロキシプロピルセルロース（日曹 HPC-M）95 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム（過剰の冷水で溶解したものを平板上に展開後乾燥して均一な薄膜とした。）

材料 H：でんぶん（トウモロコシデンプン、日本食品加工製）95 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム（沸騰水で可溶化した後平板上に展開し、乾燥して均一な薄膜とした。）

材料 I：ヒドロキシプロピルでんぶん（フロイント産業、HPS101 (W)) 95 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム（沸騰水で可溶化後、平板上に展開し、乾燥して均一な薄膜とした。）

材料 J：アルギン酸ナトリウム（君津化学）95 重量部、水 5 重量部からなる厚み 0.1mm の薄膜フィルム（冷水溶解したものを平板上に展開後、乾燥して均一な薄膜とした。）

これら F～J の材料と、実施例 1～16 の粉末製剤①について実施例 1～16 と同じ実験をし、①の F～J への付着、吸着率を測定した。その結果を表 6 に示す。

表 6

実施例	容器材料	粉末製剤	付着・吸着率 (%)
24	F	①	4
25	G	①	2
26	H	①	3
27	I	①	3
28	J	①	3

表 6 より、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムを主成分とする容器への気道内投与用粉末製剤の付着性、吸着性が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする容器へのそれと同様に低いことがわかる。

請 求 の 範 囲

1. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶん、ヒドロキシプロピルでんぶん、アルギン酸ナトリウムからなる群から選ばれる少くとも1種の成分からなる容器に、気道内投与用粉末製剤を収納せしめてなる気道内投与用製剤。

2. 該成分の量が該容器の少くとも80重量%である請求の範囲第1項に記載の製剤。

3. 該成分が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求の範囲第1項又は第2項に記載の気道内投与用製剤。

4. 該容器が、気道内に粉末を投与するための投与器にユニットドースあるいはマルチドースとして装填されるように成型された容器である請求の範囲第1項に記載の気道内投与用製剤。

5. 該容器が、医薬用硬質カプセルである気道内に粉末を投与するための投与器にユニットドースとして装填される請求の範囲第4項に記載の気道内投与用製剤。

6. 該容器が、気道内に粉末を投与するための投与器と一体となり、かつディスポーザブルである請求の範囲第1項に記載の気道内投与用製剤。

7. 該気道内投与用粉末製剤が、鼻腔より吸入され鼻腔内に沈着する粉末製剤である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の気道内投与用製剤。

8. 該気道内投与用粉末製剤が、鼻腔内に噴霧され鼻腔内に沈着する粉末製剤である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の気道内投与用製剤。

9. 該気道内投与用粉末製剤が、口腔より吸入され、口腔、咽頭、

喉頭、気管、気管支、細気管支、肺胞に沈着する粉末製剤である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の気道内投与用製剤。

10. 該気道内投与用粉末製剤が、口腔内に噴霧され、口腔、咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支、肺胞に沈着する粉末製剤である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の気道内投与用製剤。

11. 該気道内投与用粉末製剤が、抗アレルギー薬、ステロイド系消炎薬、非ステロイド系消炎薬、酵素系消炎薬、抗ヒスタミン薬、抗生物質、殺菌薬、化学療法薬、エラスターゼ阻害薬、局所麻酔薬、血管収縮薬、強心薬、血管拡張薬、抗悪性腫瘍薬、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬、喀痰溶解薬、粘膜潤滑薬、ペプチド類、蛋白類、ワクチン類からなる群から選ばれる薬物を含んでなる粉末製剤である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の気道内投与用製剤。

12. 気道内投与用粉末製剤が、該薬物と同時に投与される賦形剤を含んでなり、該賦形剤が、セルロースエーテル類；水吸収性でかつ水難溶性のセルロース類；水吸収性でかつ水難溶性のタンパク類；水吸収性でかつ水難溶性のガム類；水吸収性でかつ水難溶性の架橋ビニル重合体類；糖類；アミノ酸類；からなる群から選ばれるものである請求の範囲第11項に記載の気道内投与用製剤。

13. 該気道内投与用粉末製剤が、ステロイド系消炎薬、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬、ペプチド類、蛋白類からなる群から選ばれる薬物を含んでなる粉末製剤である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の気道内投与用製剤。

14. 気道内投与用粉末製剤が、賦形剤として、水吸収性でかつ水難溶性のセルロース類；水吸収性でかつ水難溶性の澱粉類；水吸収性かつ水難溶性の蛋白類；水吸収性かつ水難溶性のガム類；水吸収性でかつ水難溶性架橋ビニル重合体からなる群から選ばれるものである請求の範囲第13項に記載の気道内投与用粉末製剤。